



**Kommentar**

In beiden Studien kam es unter Cariprazin zu signifikant stärkeren Verbesserungen als unter Placebo. In der Schizophrenie-Studie besserten sich nicht nur die positiven, sondern – wenngleich in erheblich geringerem Umfang – auch die negativen Symptome der PANSS. Allerdings fragen sich die Autoren, ob diese Besserung der Negativsymptomatik auf eine direkte Substanzwirkung zurückzuführen ist oder eher eine Folge der deutlichen Besserung der Positivsymptome sein könnte, da in die Studie hauptsächlich Patienten mit mäßigen bis schweren positiven Symptomen eingeschlossen wurden. Aus der Studie lässt sich schwer abschätzen, wie die Wirksamkeit von Cariprazin einzustufen ist, da ein direkter Vergleich mit anderen zugelassenen Substanzen noch

aussteht. In der Studie zur Behandlung der Manie vergleichen die Autoren die Effektstärken der neuen Antipsychotika und finden, dass Cariprazin (Effektstärke = 0,51) zu den wirksamsten Vertretern dieser Gruppe gehört. Die Number needed to treat (NNT) für Response war in der vorliegenden Studie 5, die für Remission 6. Im Vergleich mit anderen atypischen Antipsychotika gehört Cariprazin auch nach diesen Parametern zu den stärker wirksamen Substanzen. Die Verträglichkeit von Cariprazin war im Hinblick auf die Veränderung der Laborparameter, Gewichtszunahme, Änderungen des Glucosespiegels, des EKG oder der Vitalparameter in beiden Studien gut. Akathisie und Parkinsonismus waren zwar im Schweregrad meist mild bis mäßig, aber sie wurden doch öfter berichtet als unter Placebo. Beson-

ders bei der Behandlung der Manie, bei der höher dosiert werden konnte als in der Schizophrenie-Studie, traten diese Nebenwirkungen trotz des neuartigen und theoretisch günstigeren pharmakologischen Profils überraschend häufig auf. Hier wäre ein direkter Vergleich mit einem vollen Dopamin-Antagonisten aufschlussreich.

**Quellen**

1. Kane JM, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367–73.
2. Durgam S, et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord* 2015;17:63–75.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolftrathshausen*

**Fokal beginnende Epilepsien**

**Levetiracetam-„Nachfolger“ Brivaracetam zugelassen**

**Brivaracetam, eine Weiterentwicklung des Antiepileptikums Levetiracetam, wurde im Januar 2016 in Europa zur Zusatzbehandlung von Epilepsiepatienten ab 16 Jahren zugelassen, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden. Zulassungsrelevante Daten wurden bei einer von UCB veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.**

Brivaracetam (Briviact®) und sein „Vorgänger“ Levetiracetam (Keppra®; beide UCB) unterscheiden sich nur in einer kleinen Substitution voneinander (**Abb. 1**). Diese verstärkt aber deutlich die Affinität des Wirkstoffs an die SV2A-Bindungsstelle der synaptischen Vesikel: Die Bindung ist bei Brivaracetam etwa 13-mal so stark wie bei Levetiracetam. Es wird angenommen, dass eben diese spezifische Bindung an SV2A die Glutamat-Freisetzung aus

den Vesikeln in den synaptischen Spalt reduziert und somit antiepileptisch wirkt.

**Wenig Interaktionspotenzial**

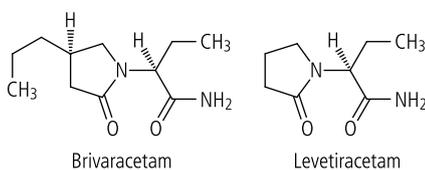
Die orale Bioverfügbarkeit von Brivaracetam liegt bei nahezu 100%. Es wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert, hat eine lineare Pharmakokinetik, eine Plasmaproteinbindung von etwa 20% und eine Eliminations-Halbwertszeit von neun Stunden; nach zwei Tagen wird ein Steady-State-Plasmaspiegel erreicht. Der Abbau erfolgt zu etwa 60% auf dem Weg der Hydrolyse. Nur zu etwa 30% wird der Wirkstoff über Hydroxylierung via CYP2C19 abgebaut. Es gibt keine pharmakologisch aktiven Meta-

boliten. Die Ausscheidung erfolgt zu 95% renal.

Das Interaktionspotenzial von Brivaracetam ist relativ gering. So wurden keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva beobachtet. Rifampicin und andere starke Enzym-Induktoren können den Brivaracetam-Spiegel reduzieren (Rifampicin etwa um ca. 45%; hier kann eine Dosisanpassung erwogen werden). In geringerem Maße können auch Carbamazepin, Phenytoin und Barbiturate den Brivaracetam-Plasmaspiegel senken, dies scheint aber klinisch nicht relevant zu sein.

**Überzeugende Ergebnisse dreier Pivotalstudien**

Die Zusatztherapie mit Brivaracetam war in drei Phase-III-Pivotalstudien überlegen vs. Zusatztherapie mit Placebo. Insgesamt wurden drei verschiedene Dosen von Brivaracetam untersucht: 200, 100 und 50 mg/Tag; diese wurden jeweils von Beginn an in voller Höhe verabreicht. Zum Studienende nach zwölfwöchiger Behandlung wurde den Patienten die Möglichkeit geboten, die Therapie fortzusetzen; andernfalls wurde das Medikament ausschleichend abgesetzt [1].



**Abb. 1. Brivaracetam und Levetiracetam**

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

### Halbierung der Anfallsrate bei mehr als jedem dritten Patienten

Die gepoolten Resultate der drei Studien zeigen eine mindestens 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage bei 37,8%, 39,5% und 34,2% der Patienten unter der Gabe von 200 mg/Tag, 100 mg/Tag bzw. 50 mg/Tag Brivaracetam. Dagegen wurde nur bei 20,3% der Patienten in der Kontrollgruppe unter Placebo die Anfallsrate halbiert.

Völlige Anfallsfreiheit erreichten 4,0% vs. 5,1% vs. 2,0% vs. 0,5% der Studienteilnehmer unter den vier Therapieregimen (in absteigender Dosis). 42,7% vs. 31,0% vs. 24,2% vs. 15,7% der Patienten wurden zumindest frei von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [1].

### Gute Verträglichkeit

Brivaracetam wurde allgemein gut vertragen. Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerz und Fatigue waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen; sie traten bei 15,2%, 11,2%, 9,6% bzw. 8,7% aller Patienten unter Brivara-

cetam bzw. Placebo auf. Es wurden keine Einschränkungen der kognitiven Leistungen und kein Einfluss auf das Körpergewicht beobachtet.

Die Abbruchraten waren unter Brivaracetam und Placebo jeweils gering (6,7% vs. 3,9%). 79,8% der Patienten in den offenen Verlängerungsstudien nahmen das neue Medikament auch noch nach zwölf Monaten ein [1].

Eine offene explorative Studie gibt zudem Hinweise darauf, dass unter Brivaracetam seltener psychiatrische Nebenwirkungen wie Aggressivität, Reizbarkeit oder depressive Verstimmungen auftreten könnten als unter Levetiracetam [2].

### Zahlreiche Kombinationen möglich

Mit den meisten anderen Antiepileptika kann der neue Wirkstoff kombiniert werden; nicht empfohlen wird die Kombination mit Levetiracetam. Der Einsatz von Brivaracetam ist unter anderem bei denjenigen Patienten besonders aussichtsreich, die Levetiracetam nicht vertragen haben oder bei denen es nicht ausreichend wirkte; hier kann

Brivaracetam das ältere Präparat ersetzen.

Eine eventuell notwendige Umstellung zwischen den verschiedenen Darreichungsformen von Brivaracetam (Tabletten, Lösung zum Einnehmen, Injektions-/Infusionslösung) erfolgt im Dosisverhältnis 1 : 1.

### Quelle

Prof. Dr. Christian Bien, Bielefeld, Dr. Stephan Arnold, München, Presse-Round-Table „Brivaracetam: eine neue Therapieoption für Patienten mit unkontrollierten Anfällen bei Epilepsie“, Berlin, 16. Januar 2016, veranstaltet von UCB Pharma.

### Literatur

1. Quarate P, et al. Efficacy and safety of adjunctive brivaracetam for partial-onset (focal) seizures: pooled results from three fixed-dose, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III studies; Abstract 31st International Epilepsy Congress, September 2015, Istanbul, Türkei.
2. Yates SL, et al. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav* 2015;52:165–8.

Simone Reisdorf,  
Erfurt

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

### Vereinfachte Dosisanpassung von Dexamfetamin

Seit dem ersten Quartal 2016 steht das Dexamfetamin-Präparat **Attentin®** in zwei zusätzlichen Stärken – 10 mg und 20 mg – zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab sechs und Jugendlichen bis 17 Jahren zur Verfügung. Welche Besonderheiten beim Einsatz dieser Substanz zu beachten sind, diskutierten Experten auf einem von der Firma Medice veranstalteten Symposium anlässlich des Kongresses 2015 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN).

Dexamfetamin wurde 2011 zunächst als Third-Line-Medikament eingeführt. Seit 2014 ist es Mittel der zweiten Wahl, wenn das klinische Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat unzureichend war. Wie alle anderen Wirkstoffe gegen ADHS sollte auch Dexamfetamin im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts, das pädagogische, psychologische und soziale Maßnahmen

einschließt, zum Einsatz kommen [1]. Nach Expertenerfahrung wirken Amphetamine oft besser als andere Substanzen

- bei Kindern und Jugendlichen mit stark ausgeprägter Hyperaktivität,
- bei jüngeren Kindern,
- bei Patienten mit starker Störung des Sozialverhaltens (beispielsweise verstärkter Aggressivität, oppositionellem Verhalten).

Neben Methylphenidat und Dexamfetamin sind für Kinder und Jugendliche auch das Stimulans Lisdexamfetamin sowie die nicht Btm-pflichtigen Wirkstoffe Atomoxetin und seit Januar 2016 Guanfacin zugelassen.

### Auftitration notwendig

Wie schon das 5-mg-Dexamfetamin-Fertigarzneimittel wurden auch die beiden neuen Stärken als Snap-Tab mit einer Kleeblatt-ähnlichen Struktur mit Bruchkerben formuliert. Dies erleichtert das Teilen der Tablette, das idealerweise durch leichten Druck von oben mit der Fingerkuppe erfolgt. Die leichte Teilbarkeit und die Verfügbarkeit dreier Stärken ermöglichen das schrittweise Auftitrieren auf die wirksame Dosis sowie, falls notwendig, individuelle Dosisanpassungen. Initial werden 5 mg bis 10 mg pro Tag empfohlen. Bei eher zierlichen Kindern im beginnenden Schulalter kann auch eine Anfangsdosis von 2,5 mg täglich besser